Aus der Abteilung Dermatologie I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Rassner
der Universitäts- Hautklinik Tübingen

Hypo- (De-) sensibilisierung bei Patienten mit Hausstaub- und Hausstaubmilbenüberempfindlichkeiten. Ergebnisse der Poliklinik der Universitäts-Hautklinik Tübingen von 1977 bis 1980

Inaugural-Dissertation

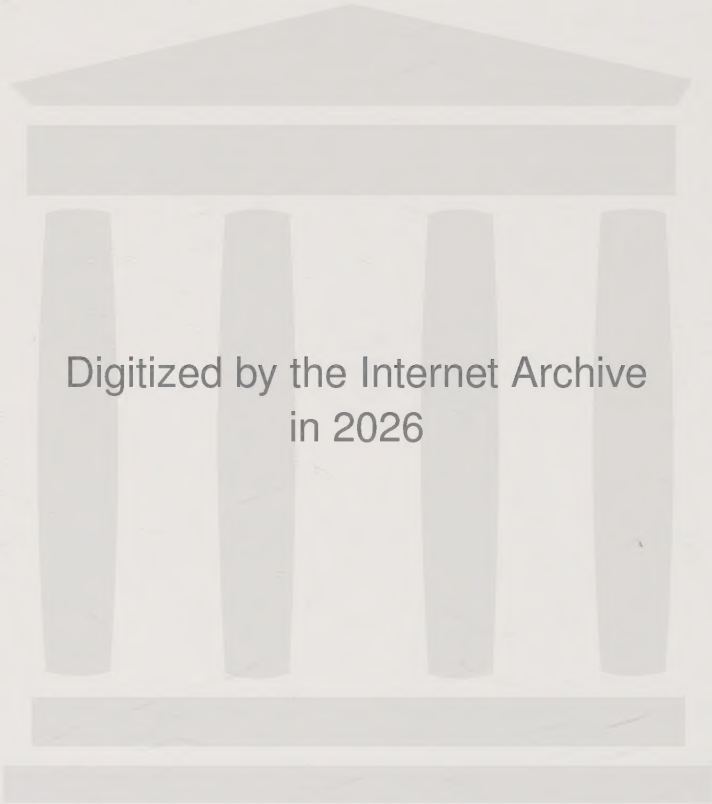
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BARBARA FRANK
aus Schorndorf

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0048

Aus der Abteilung Dermatologie I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Rassner
der Universitäts- Hautklinik Tübingen

Hypo- (De-) sensibilisierung bei Patienten mit Hausstaub- und Hausstaubmilbenüberempfindlichkeiten.

Ergebnisse der Poliklinik der Universitäts-Hautklinik Tübingen von 1977 bis 1980

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BARBARA FRANK
aus Schorndorf

1983

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. G. Lischka
2. Berichterstatter:	Professor Dr. G. Schieferstein

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I Einleitung	3
1. Immunsystem und Allergie	3
2. Atopie	6
3. Hausstaubatopene und -allergene	7
3.1 Hausstaubatopene	9
3.2 Hausstauballergene	11
4. Mechanismus der atopischen Reaktion	12
5. Diagnostik der Überempfindlichkeit gegen Atopene und Antigene	16
6. Kausale Behandlung der Überempfindlichkeit gegen Umweltstoffe, speziell gegen Hausstaub und Hausstaubmilben	22
6.1 Allergenkarenz	22
6.2 Spezifische Hypo- bzw. Desensibilisierung	23
II Hauptteil	26
1. Methoden	26
1.1 Diagnostik	26
1.2 Auswahl der Patienten	27
1.3 Staubsanierung	27
1.4 Hypo-(De-)sensibilisierung	28
2. Auswertung	28
3. Ergebnisse	30
III Diskussion	37

UNIV. LIBRARY BSL

Seite

IV Zusammenfassung 47

V Literatur 49

VI Lebenslauf 57

I Einleitung

Im Laufe der Evolution haben Lebewesen biologische Regelsysteme entwickelt, mit denen der Organismus auf Veränderungen in seiner Umwelt reagieren kann. Diese Regelsysteme sollen das Individuum vor schädlichen Einflüssen bewahren und ihm so das Überleben ermöglichen, sind aber gelegentlich an der Pathogenese bestimmter Krankheiten beteiligt.

1. Immunsystem und Allergie

Im Immunsystem besitzt der Organismus ein spezifisches Abwehrsystem. Spezifisch bedeutet, daß eingedrungene körperfremde Stoffe (Antigene) als solche erkannt und unschädlich gemacht werden können. Dieses geschieht mit Hilfe von ausschließlich gegen diese Antigene gerichteten immunkompetenten Zellen und Antikörpern. Antikörper gehören den Gammaglobulinen (Immunglobulinen) an; Strukturuntersuchungen bei dieser Eiweißklasse haben zur Unterscheidung von mehreren Untergruppen geführt.
Grundsätzlich sind alle Teile des Immunsystems in jedem Menschen genetisch verankert und vorhanden. In der quantitativen Reaktionsweise jedoch gibt es erhebliche Unterschiede; bei einer Anzahl von Patienten besteht eine "Überempfindlichkeit" gegen bekannte Antigene, was zuerst von BORDET und RICHET erkannt wurde. Unter der Einwirkung von Antigendosen, die in der Regel keine klinischen Symptome erkennen lassen, treten bei diesen Personen manifeste Krankheiten auf wie allergisches Asthma bronchiale,

allergisches Ekzem, Heuschnupfen, und andere.
Für diese Patientengruppe wurde der Begriff "Allergiker" geprägt, die spezifische, gegenüber der Norm gesteigerte Reaktionsbereitschaft wird als "Allergie" bezeichnet. Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand finden sich im Säugetierorganismus gegen jedes körperfemde Antigen wenige Antikörper, die meist an die Oberfläche von "Erkennungszellen" gebunden sind. Durch die spezifische Bindung des Antigens an "seinen" Antikörper auf der Zelloberfläche werden die "Erkennungszellen" aktiviert. Die weitere Reaktionsfolge hängt von der Art des Antigens ab. COOMBS und GELL unterscheiden 4 Reaktionstypen (Allergietypen).

Beim T y p I (Allergie vom Sofort-Typ, Anaphylaxie-Typ) haften die für die Reaktion verantwortlichen spezifischen Antikörper der Klasse IgE (Immunglobulin E; ISHIZAHA, K. et al; JOHANSSON, S.G.O.) an den Zellmembranen von Mastzellen und basophilen Leukozyten. Kommt der Organismus mit dem entsprechenden Antigen in Kontakt, so bilden sich auf der Zelloberfläche der Mastzellen und Leukozyten Antigen-Antikörper-Komplexe, was zu sofortiger Degranulation und zur Freisetzung pharmakologisch aktiver Substanzen wie Histamin, Serotonin, Bradykinin usw., führt. Diese Stoffe bewirken eine Permeabilitätserhöhung der Kapillaren mit Austritt von Serum (Ödembildung), Kontraktion von glatten Muskelfasern und Sekretionssteigerung von

endokrinen Drüsen. Die wichtigsten, durch diesen Allergietyp bedingten Krankheitsbilder sind Nahrungsmittel-, Arzneimittel-, Insektengiftallergie, Heuschnupfen sowie allergische Asthma bronchiale.

A l l e r g i e - T y p II (Zytotoxische Reaktion oder Auto-Allergie):
Hier reagiert ein Antikörper vom Typ IgG oder IgM mit einem zellgebundenen Antigen oder Hapten. Die Aktivierung des Komplementsystems durch den Immunkomplex führt zur Zytolyse. Die klinischen Bilder dieses Allergietyps sind z. B. Lyse von Tumorzellen, die immunologisch bedingten hämolytischen Anämien und Autoimmunphänomene.

Für den A l l e r g i e - T y p III (Allergie vom verzögerten Typ, Arthus-Reaktion) sind ausschließlich Immunglobuline der Klasse G (IgG) verantwortlich. Nach Aufnahme von Antigenen in den Organismus bilden sich im Blut oder Extrazellulärraum Antigen-Antikörper-Komplexe, die dann präzipitieren oder sich sekundär an Organstrukturen anlagern. Diese Immunkomplexe aktivieren ein weiteres wichtiges körpereigenes Reaktionssystem, das Komplementsystem. Die Folge davon ist die Freisetzung von pharmakologisch aktiven und chemotaktischen Substanzen, welche das Eindringen von polynukleären Leukozyten in das betreffende Gewebe bewirken. Die Leukozyten werden dabei selbst so geschädigt, daß sie lysieren und dadurch weitere zytotoxische Enzyme

freisetzen. Durch diesen Allergietyp entstehen z. B. die klinischen Bilder der allergischen Alveolitis oder Vaskulitis. Das Komplementsystem, das hier eine wesentliche Rolle spielt, ist auch noch in andere Abwehrmechanismen involviert, darauf wird später noch genauer eingegangen.

Zuletzt soll noch kurz der A l l e r g i e - T y p IV (Spät-Typ, Tuberkulin-Allergietyp) beschrieben werden. Er wird durch sensibilisierte Lymphozyten bewirkt, die nach Kontakt mit dem spezifischen Antigen Mediatorsubstanz abgeben. Bis zur Erscheinung des klinischen Bildes (Rötung, Ödem, Induration) vergehen im allgemeinen 24 bis 72 Stunden; zu den hierdurch bedingten Krankheitsbildern gehören die Kontakt-Dermatitiden, einige Nahrungsmittel- Allergien und infektionsallergische Reaktionen.

2. Atopie

Durch die Arbeiten, insbesondere der Utrechter Schule in den siebziger Jahren, konnte von den Reaktionen des Allergietyps I eine Gruppe abgegrenzt werden, welche primär nicht antigenbedingt ist und nicht durch spezifische Antikörper gestartet wird.
Es handelt sich hierbei um die Fälle von Rhinitis, Konjunktivitis und Asthma bronchiale, die durch bestimmte natürliche Umweltstoffe ausgelöst werden.

Für sie wurde die Bezeichnung "Atopie" eingeführt. Ursprünglich wurde der Atopiebegriff von COCA für alle Reaktionsweisen vom Soforttyp geprägt zu einer Zeit, da über die Wirkungsmechanismen noch nichts bekannt war. Erst die Aufteilung der Reaktionen vom Soforttyp in allergen- und nicht allergen-bedingte (unspezifische) haben zu einer Modifizierung des Begriffes geführt.

3. Hausstaubatopene und -allergene

Bereits FLOYER und STORM VAN LEEUWEN haben des Hausstaub als mögliche Ursache für Asthma bronchiale beschrieben, DEKKER erkannte dann 1928 die große Bedeutung der Milbenart Glyciphagus domesticus. In beiden wurden Stoffe postuliert, welche die Überreaktionen auslösen. Der Hausstaub ist makroskopisch ein graues Pulver, das in Ritzen und Fugen der Fußböden, Auf Textilfußbodenbelägen, Möbeln und in Betten vorkommt und ein "Mixtum compositum" darstellt. Es enthält tierische und menschliche Schuppen (BERRENS 1970; LUSTGRAEF et al; MUMCUOGLU; WÜTHRICH), Textilfasern (BERRENS 1970; WÜTHRICH), Haare (MUMCUOGLU), Federn (BERRENS 1970; WÜTHRICH), Holz (MUMCUOGLU), Pollen (LUSTGRAEF et al; MUMCUOGLU; WÜTHRICH), Schimmelpilze und ihre Sporen (BERRENS 1970; LUSTGRAEF et al; WÜTHRICH), Insekten (BERRENS 1970; BRONSWIJK 1973; LUSTGRAEF et al; MUMCUOGLU; WÜTHRICH),

Milben und Nahrungsmittelreste (BERRENS 1970; BRONSWIJK 1973; LUSTGRAEF et al; MUMCUOGLU). Alle diese Substanzen haben eine "atopene" und "allergene" Potenz.

Man hat nun in den siebziger Jahren viele Versuche unternommen, aus diesem Gemisch "das" Hausstaubatopen und "das" Hausstauballergen zu isolieren (BERRENS 1970; 1975). Das Ergebnis war eine heterogene Sammlung von physikochemisch stark verwandten Stoffen unterschiedlichen Ursprungs. Die Subfraktionierung ergab eine polydisperse Mischung von Glykoproteinen von brauner Farbe; letztere ist die auffälligste Eigenschaft aller atopischen Moleküle und durch die eigentliche "atopische Wirkgruppe" bedingt: unter bestimmten Umweltbedingungen reagieren in Glykoproteinen die freien Epsilon-Aminogruppen von Lysin mit reduzierenden Zuckern zu Amadori-Produkten (MAILLARD-Reaktion). Bewiesen werden diese "atopischen Wirkgruppen" durch folgende experimentelle Fakten: Läßt man atopisch unwirksame Glykoproteine, die freie Lysin-Epsilon-Aminogruppen enthalten, mit reduzierenden Zuckern reagieren, so entstehen Atopene, die an Wirksamkeit den "natürlichen", aus Hausstaub isolierten in nichts nachstehen. Umgekehrt kann man bei "natürlichen" Atopenen die Zuckerreste durch Bestrahlung mit UV-Licht abspalten; sie verlieren dann ihre atopische Wirksamkeit, ohne daß die Glykoproteinstruktur zerstört wird.
Letzteres wird durch die erhalten gebliebene Antigenität bestätigt.

Zusammenfassend können über die Stoffe, welche beim Menschen atopische Reaktionen vom Sofort-Typ auslösen, folgende Aussagen gemacht werden (BERRENS 1979):

1.) Die "atopische" Wirkung ist ausschließlich an das Amadori-Reaktionsprodukt zwischen Lysin-Epsilon-Aminogruppen von Glykoproteinen und reduzierenden Zuckern geknüpft. Das Glykoprotein ist nur Träger der Wirkgruppen.

2.) Die Antigenität der Träger-Glykoproteine bleibt erhalten; ist aber für die Atopie primär ohne Bedeutung.

3.) Sekundär kann sich gegen die Antigenstruktur des Atopens ebenfalls eine Überempfindlichkeit entwickeln. Auf diesen Punkt wird bei der Diskussion des Atopie-Mechanismuses noch eingegangen werden.

3.1 Hausstaub-Atopene

Für die Entstehung der Hausstaub-Atopene sind die Hausstaubmilben von wesentlicher Bedeutung (VOORHORST). Von der Vielzahl der Milbenarten sind hierfür jedoch nur die Arten Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae und Euroglyphus magnei von Bedeutung. Den Milben dienen die Inhaltsstoffe des Hausstaubes als Nahrung, am wichtigsten hiervon sind die Hautschuppen

(BRONSWIJK 1972, 1978; LUSTGRAEF, WHARTEN). Die Hautschuppen müssen jedoch erst durch Pilze wie Aspergillus penicilloides von den auf ihrer Oberfläche haftenden Fettschichten befreit und durch Exoenzyme, welche von den Pilzen abgeschieden werden, vorverdaut werden. Erst die hierdurch entstehende halbverflüssigte Masse kann von den Milbenaufgenommen und verwertet werden. Als weitere Nahrungsstoffe für Milben wurden Pollen, Diasporen von Mikroorganismen, Schimmelpilzmyzel, Bakterien und pflanzliche Fasern im Magen-Darm-Trakt der Milben gefunden (BRONSWIJK 1973). Am besten gedeihen die Milben bei Temperaturen um 25°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 70 bis 80% (BRONSWIJK 1971; VOORHORST 1967). Temperaturen und Luftfeuchtigkeit über 30°C bzw. 90% und unter 20°C bzw. 33% sind für die Milbenentwicklung ungünstig (KOEKKOCK, VOORHORST 1967). Im Darm der Milben läuft die Maillard-Reaktion ab, welche die Glykoproteine durch Anlagerung eines reduzierenden Zuckers an die Epsilon-Aminogruppe von Lysinresten in Hausstaub-Atopene umwandelt. Diese chemische Reaktion läuft am besten in wässrigem Milieu (5 bis 20% Wasser) bei einem pH-Wert von 7 bis 8 ab. In Fäcesklümpchen, die von einer peritrophischen Membran umgeben sind, gelangen die Hausstaub-Atopene auf den Fußboden und in die Luft.

Die Milben sind jedoch nicht ausschließlich für die Bildung der Hausstaubatopene verantwortlich. Die Maillard-Reaktion kann bei genügendem Feuchtigkeitsgehalt des Hausstaubes auch außerhalb des Milbenintestinaltraktes

ablaufen. Für die notwendige Feuchtigkeit können xerophile Schimmelpilze der Aspergillus glaucus- und Aspergillus restrictus-Gruppe sorgen, die häufig im Hausstaub gefunden werden. Diese xerophilen Pilze haben die Fähigkeit, in trockener Umgebung außerordentlich stark die noch vorhandene Luftfeuchtigkeit binden zu können. Außerdem können Antigene dieser Pilze selbst unter Umständen allergische Überempfindlichkeitsreaktionen beim Menschen hervorrufen (LUSTGRAEF).

3.2 Hausstaub-Allergene

Bei der lebenden Milbe machen (nach J.E.M.H. von BRONSWIJK) der Magen-Darm-Trakt und sein Inhalt, der Glykoproteine aus der Nahrung enthält, etwa 1/3 der Biomasse aus. In ihr enthalten sind ein Teil der sogenannten Hausstaub-allergene. Die übrigen 2/3 enthalten ein oder mehrere Antigen(e), welche milbenspezifisch und für die allergischen Reaktionen gegen Hausstaubmilben verantwortlich sind. Diese Überempfindlichkeiten gegen Hausstaubmilben sind im Gegensatz zu der Atopie gegen Hausstaub spezifische, durch Immunglobuline der Klasse E gestartete Reaktionen. Zunächst war von VOORHORST (1967) vermutet worden, daß die Wirkungen von Hausstaub- und Hausstaubmilben-extrakten auf identischen Substanzen beruhen. Dabei waren wohl die Zusammenhänge zwischen Reaktionsbedingungen für die Maillard-Reaktion im Milbenintestinum und Entstehung der Hausstaubatopene noch nicht so klar wie heute. Später hat VOORHORST seine 1967 publizierten Vorstellungen korrigiert (VOORHORST 1978).

Andere Untersuchungen zeigten einen deutlichen Unterschied zwischen Reaktionen auf Hausstaub und Hausstaubmilbe: Bei BERNECKER zeigten nur 37% der "Hausstauballergiker" eine gleichzeitige Reaktion auf Hausstaubmilbe; KERSTEN berichtet, daß etwa 30% der untersuchten Asthmatiker ausschließlich auf die Hausstaubmilbe reagierten, ohne eine positive Reaktion auf Hausstaub zu zeigen. Man darf daher (das/die Milbenallergen(e) nicht generell den Hausstauballergenen gleichsetzen. Auch alle anderen bereits erwähnten Komponenten im Hausstaub können eine allergene Wirkung haben.

4. Mechanismus der atopischen Reaktion

Der wichtigste Schritt bei der Aufklärung der Wirkungsweise der Atopene war der Nachweis, daß durch sie das menschliche Komplementsystem aktiviert wird. Diese Tatsache war lange Zeit verborgen geblieben, da die Immunologen weitgehend mit Komplement tierischen Ursprungs arbeiten, z.B. mit Meerschweinchenkomplement; letzteres aber wird durch Atopene nicht aktiviert!

Das Komplementsystem ist ein komplexes System von Eiweißkörpern, von denen bisher 19 identifiziert wurden (LOOS). Wenn die erste Komponente aktiviert wird, setzt dies kaskadenartig die Aktivierung der weiteren Bestandteile dieses Systems in Gang, wobei Fragmente mit biologischer Aktivität entstehen. Unter diesen finden sich die Peptide

C_{3a} und C_{5a}, welche zu der Gruppe der Anaphylaktoxine gehören und Histamin aus Mastzellen und basophilen Leukozyten freisetzen. Histamin aber ist auch bei den spezifischen, durch IgE gestarteten Immunreaktionen der wichtigste Mediator. Ein weiteres wichtiges Peptid in der Komplementreaktionskette ist der Faktor C_{3b}; dieser dient (zusammen mit anderen) als Startsignal für die Antikörperproduktion gegen artfremde Antigene. Durch diesen Zusammenhang zwischen Aktivierung des Komplementsystems und der Produktion von Antikörpern wird erklärt, weshalb die unspezifische Aktivierung des Komplementsystems durch Atopene in der Folge zu einer gesteigerten Antikörperbildung gegen die Antigenstruktur der Atopene führt (oder führen kann).
Durch Atopene wird die erste Komponente des Komplementsystems, C_1, aktiviert, auch in vivo (Forin, Kay). Hierfür ist ausschließlich die Amadori-Konfiguration des Reaktionsproduktes zwischen der Epsilon-Aminogruppe von Lysinresten und reduzierenden Zuckern verantwortlich. Dieser Aktivierungsvorgang könnte durch einen im Blut zirkulierenden "Atopenrezeptor", der bisher noch nicht identifiziert werden konnte, vermittelt werden (BERRENS 1976).

In der folgenden Abbildung ist schematisch zusammengefaßt, wie die phänomenologisch gleichen, nämlich durch Histamin bewirkten Erscheinungen des Sofort-Typs im

Organismus unter der Einwirkung

1. von Antigenen (spezifische, immunologische Reaktion)

und

2. Atopenen (unspezifische Aktivierung von Komplement)

zustande kommen.

Wie hieraus ersichtlich ist, können die Atopene auf 2 Arten Reaktionen des Sofort-Typs auslösen. Einmal vermögen sie das Komplementsystem unspezifisch zu aktivieren, wofür ausschließlich die allen Atopenen gemeinsame Amadori-Gruppierung verantwortlich ist. Zum anderen besitzen die meisten Atopene durch ihre (Glyko-) Proteinstruktur spezifische antigene Determinanten, die die Produktion von antigenspezifischen IgE-Molekülen im Organismus veranlassen; die spezifische Antigen-Antikörperreaktion kann aber ebenfalls zur Freisetzung von Histamin führen. Wie bereits dargelegt, führt die zunächst unspezifische Aktivierung des Komplementsystems zur Freisetzung von Peptiden, welche den gesamten Immunapparat stimulieren und so den Organismus sekundär zu einer erhöhten Produktion von Immunglobulinen gegen die antigenen Determinanten der Atopene veranlassen.

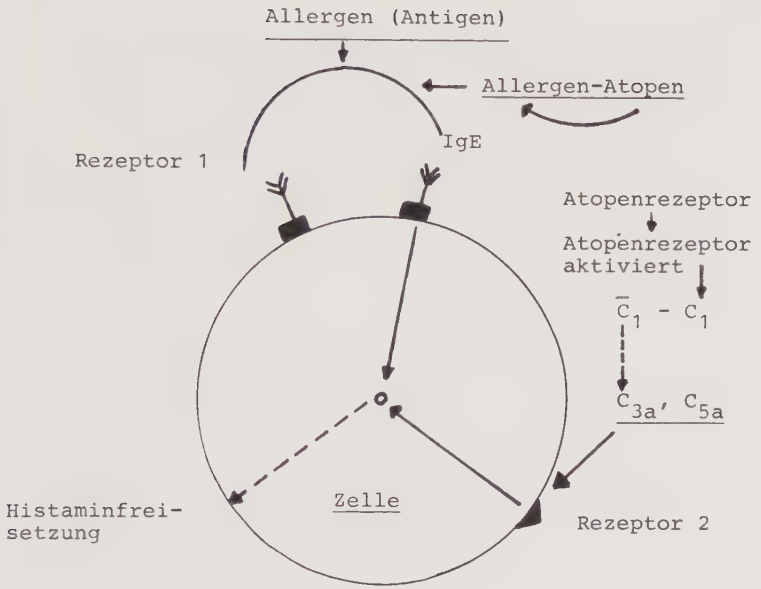


Abb. 1: Freisetzung von Histamin aus Mastzellen und basophilen Leukozyten durch Allergene und Atopene (nach BERRENS, Medizinische Klinik 1979).

5. Diagnostik der Überempfindlichkeit gegen Atopene und Antigene

An erster Stelle jeder Diagnostik einer Überempfindlichkeit steht die Erhebung einer genauen Anamnese. Durch die Vorgeschichte kann meist schon ausreichend geklärt werden, ob den klinischen Beschwerden zum Beispiel eine Allergie gegen bestimmte Umweltstoffe zugrunde liegt. Hierfür sprechen unter anderem zeitliche und örtliche Regelmäßigkeiten der Symptomatik.

Das weitere Vorgehen dient dann der Bestätigung des anamnestisch begründeten Verdachtes sowie der Identifizierung der verantwortlichen Stoffe. So kann eine Pollinosis aus dem klinischen Krankheitsbild und der Anamnese leicht diagnostiziert werden; trotz Pollenkalender ist jedoch häufig die Feststellung der verantwortlichen Pollenart(en) erst durch spezielle Tests möglich. Dasselbe gilt für die Differenzierung zwischen Überempfindlichkeit gegen Hausstaub und Hausstaubmilben. Der nächste Schritt umfaßt die Anwendung von Hauttests, die in verschiedenen Modifizierungen als Pricktest, Scratchtest, Reibetest und Intracutantest durchgeführt werden können. Von diesen hat sich heute allgemein der Pricktest durchgesetzt, er kann in speziellen Fällen durch die Intracutantestung ergänzt werden.

Bei dem Pricktest, der prinzipiell an keine Altersgrenze gebunden ist, werden die zu testenden Allergen-Extrakte als Tröpfchen auf die Haut aufgetragen. Dann wird mit einer sterilen Nadel oder Lanzette in die obere

Epidermisschicht eingestochen und durch leichtes Anheben das Eindringen des Allergens erleichtert. Neben diesen Extrakten werden noch zusätzlich je 1 Tropfen einer physiologischen Kochsalzlösung und einer Histaminlösung aufgetragen. Alle Extrakte sollen 5 Minuten einwirken, danach werden sie abgetupft. Die Ablesung der Reaktionen erfolgt 20 Minuten nach Anlegen des Testes. Verglichen wird mit der Histaminreaktion (Quaddel mit rotem Hof) als positivem Kriterium bzw. mit der Kochsalzreaktion als unspezifische Reaktion. Die Kontraindikationen für Hauttestungen (MICHEL) sind in Tabelle 1 angegeben.

Entzündliche und degenerative Hautveränderungen
Sehr starker Dermographismus
Beschwerdefreiheit des fraglichen Schockorgans für weniger als 4 Tage
Entzündungen des fraglichen Schockorgans
Innere Krankheiten:
Aktive und fraglich aktive Tuberkulose
Dekompensierte Herzinsuffizienz
Abgelaufener Herzinfarkt
Schwere Thyreotoxikose
Diabetes mellitus mit Neigung zu Ketoazidose
Niereninsuffizienz mit Retention harnpflichtiger Substanzen
Gravidität in den ersten 4 Monaten
Gravidität nach dem 4. Monat bei Abortneigung

Tabelle 1: Kontraindikationen für Hauttestungen (MICHEL).

Die weitere Stufe der Überempfindlichkeitsdiagnostik umfaßt den Nachweis von Immunglobulinen des Typs IgE, die ja beinahe ausschließlich für Reaktionen vom Typ I (Sofort-Typ) verantwortlich sind. Hierbei muß man wieder mittels RIST (= Radio-Immuno-Sorbens-Test) oder PRIST (= Papier-Radio-Immuno-Sorbens-Test) und dem Nachweis des für ein bestimmtes Antigen spezifischen IgE mittels RAST (= Radio-Allergo-Sorbens-Test). Die Indikationen für die Gesamt-IgE-Bestimmung ergeben sich aus Tabelle 2 (nach BARTMANN). Von KJELLMANN wurden die IgE-Normbereiche angegeben, unterhalb deren unteren Grenzen eine Typ I-Allergie unwahrscheinlich, oberhalb deren oberen Grenzen eine Typ 1-Allergie aber sehr wahrscheinlich ist.

Zur Wahrscheinlichkeitsdiagnose einer Allergie
Bei Säuglingen und Kleinkindern zur Früherkennung einer Allergie
Bei Verdacht auf Infektionen durch Parasiten
Bei Blut-Eosinophilie zur Erkennung allergischer Reaktionen, die nicht zum Typ I.gehören
Zur Verlaufskontrolle von Hyposensibilisierungs-Behandlungen (zum Teil besser geeignet als allergenspezifisches IgE)

Tabelle 2: Indikationen zur Bestimmung von Gesamt-IgE

Über die Rolle des RAST zum Nachweis antigenspezifischer IgE-Moleküle herrscht bei den Autoren der in den letzten Jahren erschienenen Flut von Arbeiten noch keine Einigkeit. Nach BARTMANN kommt die Anwendung des RAST nur unter den in Tabelle 3 angeführten Bedingungen in Betracht.

1. RAST als führender Suchtest

1.1 Breiter Einsatz nur wenn:

1.1.1 Provokationstest nicht möglich oder kontraindiziert (Lungenfunktion schlecht, Patient nicht im allergiefreien Intervall)

1.1.2 Hauttest nicht möglich oder kontraindiziert (Kleinkindesalter, Neurodermitis)

1.1.3 Absetzen von antiallergischen Medikamenten nicht möglich

1.2 Gezielter Einsatz, wenn:

1.2.1 Hauttests zu wenig aussagekräftig (Allergie gegen Mehlstaub, Penicillin, Bienengift).

1.2.2 Provokation zu risikoreich (Allergie gegen Penicillin, Insektengift)

2. RAST als Ergänzungstest

2.1 Zur Anamnese und Hauttest zur Einsparung von Provokationstests

2.2 Als zusätzliche Information, wenn die anderen Teste zu wenig aussagekräftig

Tabelle 3: Indikationen für RAST (nach BARTMANN).

Die letzte Möglichkeit des Nachweises einer Überempfindlichkeitsreaktion besteht in der Durchführung von Provokationstesten mit den in Frage kommenden Allergenen. Beim Nasaltest werden die Allergenlösungen mit einem Stieltupfer eingeführt und die klinische Symptomatik sowie die Sekretionseosinophilie beurteilt (FUCHS). Beim inhalativen Provokationstest werden die Allergenlösungen mittels Düsenverneblers inhäliert und die veränderten Resistancewerte im Ganzkörperplethysmographen gemessen. Die Kontraindikationen für Provokationsteste sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Fortgeschrittene Krankheitsstadien mit deutlicher Einschränkung der pulmonalen Leistungsbreite
Jeder akute oder subakute Krankheitszustand
Überhöhter Sensibilisierungsgrad laut Anamnese
Absetzen von Antihistaminika oder Pharmaka vom Adrenalin-Ephedrintyp für mindestens 12 Stunden nicht möglich
Unvermeidbare Kortikoiddosen von mehr als 7,5 mg Prednisolon oder Prednisolon-Äquivalenten

Tabelle 4: Kontraindikationen für Provokationstests (nach E. FUCHS).

6. Kausale Behandlung der Überempfindlichkeit gegen Umweltstoffe, speziell gegen Hausstaub und Hausstaubmilben.

Zur kausalen Behandlung der Überempfindlichkeit gegen Umweltstoffe wie Hausstaub und Hausstaubmilben gibt es gegenwärtig zwei praktikable Möglichkeiten:

1.) Aus der Umgebung des Patienten werden die auslösenden Stoffe so weit wie möglich entfernt = Allergenkarenz durch Staubsanierung.

2.) Die Reaktionsbereitschaft des Patienten wird durch Verabreichung der spezifischen Allergene in entsprechender Darreichungsform und Dosierung herabgesetzt oder aufgehoben = Spezifische Hyposensibilisierung bzw. Desensibilisierung.

6.1 Allergenkarenz

In ideal gelagerten Einzelfällen können die klinischen Symptome wie Asthma bronchiale, Rhinitis oder Ekzem durch Entfernen des auslösenden Stoffes aus der Umgebung des Patienten völlig zum Verschwinden gebracht werden. Als Beispiele seien bestimmte Berufsallergene (Mehl, Tierhaare, Metalle, Farbstoffe), Medikamente und Nahrungsmittel genannt. Schwierig oder unmöglich wird die Eliminierung der Allergene, wenn diese ubiquitär vorhanden

sind wie zum Beispiel Hausstaub oder Hausstaubmilben. Selbstverständlich sollte auch hier zunächst eine weitgehende Staubsanierung durchgeführt werden, daneben muß aber in diesen Fällen die Herabsetzung oder Aufhebung der Empfindlichkeit durch Zuführen steigender Allergendosen (Hypo- bzw. Desensibilisierung) erwogen werden.

6.2 Spezifische Hypo- bzw. Desensibilisierung

Diese Behandlungsmethode wurde nach grundlegenden Arbeiten von DUNBAR erstmals 1911 von NOON angewandt. Ihr Prinzip besteht in der Zufuhr langsam ansteigender Mengen des (der) spezifischen Allergens (Allergene) bis zur Gewöhnung. Entscheidend für den Erfolg ist die richtige Allergen-Auswahl aufgrund einer sorgfältigen Diagnostik, der verwendete Extrakt sollte nicht mehr als 3 bis maximal 5 Allergene enthalten (GRONEMAYER). Aufgrund praktischer Erfahrungen sind nur wenige lösliche Allergene zur Hyposensibilisierung geeignet: Pollen, Hausstaub, Hausstaubmilben, Schimmelpilze, Insektengifte, Berufsstäube, Nahrungsmittel, Tierepithelien.
Zur Injektionstherapie werden entweder wässrige oder Semidepot-Extrakte verwendet, außerdem werden wässrige Extrakte zur peroralen Therapie hergestellt. Bei den Semidepot-Extrakten werden die Allergene an Aluminiumhydroxid absorbiert; dies bietet den Vorteil seltenerer

Injektionen, jedoch sind die lokalen Reaktionen zum Teil ausgeprägter (A.M.FUCHS; LICHTENSTEIN). In den letzten Jahren wurde eine Depot-Form entwickelt, bei der die Allergene an Tyrosin absorbiert sind und die eine weitere Reduktion der Injektionszahl ermöglicht (FOUCARD; GADDIE; WARNER; AMARAL-MARQUES).
Ein sehr wesentliches Problem ist die Standardisierung der Extrakte. Derzeit werden folgende Einheiten benützt:

1.) Noon-Einheit (Noon-E): Sie ist definiert als wässriger Extrakt aus 1µg Allergen.
2.) Verhältnismenge Allergen zu Volumen der Extraktionsflüssigkeit (Gewicht-Volumen-Einheit).
3.) Protein-Stickstoffgehalt (Protein-Nitrogen-Unit = PNU; 1 PNU = 0,6 Noon-E).
4.) Biologische Einheiten (BE) = Extraktkonzentrationen, die bei einem ausgewählten Kollektiv von Kontroll-Patienten eine gleichgroße Hautreaktion hervorrufen wie die Kontrollen mit einer definitiven Konzentration an Histamin.

Die Hypo- bzw. Desensibilisierung beginnt in der Regel bei wässrigen Extrakten mit 1-10 Noon-E pro Dosis und wird bis 20 000 Noon-E gesteigert, bei Semidepot-Extrakten von 20 PNU bis 10 000 PNU. Die orale Applikation ist hauptsächlich bei Kindern bis 10 Jahren anwendbar, bei Erwachsenen erfolgt die subcutane Injektion. Es wird allgemein empfohlen, die Behandlungsdauer von 3 Jahren möglichst

nicht zu unterschreiten, da die Ergebnisse mit steigender Therapiedauer signifikant besser werden sollen (JOHNSTONE; NORMAN).
Als Indikation für die Hypo- bzw. Desensibilisierungsbehandlung gelten Überempfindlichkeiten gegen nicht vermeidbare ubiquitäre Allergene (zum Beispiel Baum-, Gräser-, Blumenpollen; Hausstaub, Hausstaubmilben; Pilzsporen; Insektengifte) sowie Berufsallergene in Fällen, in denen ein Berufswechsel nicht zumutbar oder möglich ist. Weiterhin sollte der Patient nicht älter als 45 Jahre alt sein; die Krankheit sollte weder länger als 8 Jahre gedauert noch Sekundärveränderungen am Reaktionsorgan hervorgerufen haben.

Die Hyposensibilisierung gegen Pollen ist inzwischen weit verbreitet, an ihren hohen Erfolgsquoten kann nicht mehr gezweifelt werden (JOHNSTONE und DUTTON). Bei einer anderen Gruppe von Überempfindlichkeitsreaktionen, nämlich gegen Hausstaub und Hausstaubmilben, ist der in der Literatur beschriebene Therapieerfolg wesentlich geringer und von Autor zur Autor unterschiedlich. Aber gerade diese Gruppe kann nach SCHULTZE-WERNINGHAUS und DÖRRER bei den Atemwegerkrankungen (Rhinitis und Asthma bronchiale) zwischen 50 und 85% aller Patienten umfassen.

II Hauptteil

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der in den Jahren 1977 bis 1980 an der Hautklinik der Universität Tübingen durchgeführten Hypo-(De-)Sensibilisierungen von Überempfindlichkeiten gegen Hausstaub und Hausstaubmilben erfaßt und statistisch ausgewertet. Dabei wurde in etwa 40% der Fälle eine zusätzliche Staubsanierung, das heißt der Versuch einer Staubkarenz, durchgeführt.

1. Methoden:

1.1 Diagnostik

Wenn bei einem Patienten aufgrund der Anamnese der Verdacht auf Überempfindlichkeit gegen Hausstaub oder Hausstaubmilbe bestand, so wurde der Hauttest als Prick-Test durchgeführt. Verwendet wurden lyophilisierte Allergenextrakte für Intrakutanteste der Firma Basotherm, Biberach/Riss, mit 4% Phenol als Konservierungsstoff, sowie Extrakte der Firma Allergopharma, Reinbeck bei Hamburg.

Die Allergenextrakte waren hergestellt aus

1) Hausstaub
2) Dermatophagoides farinae (Hausstaubmilbe I)
3) Dermatophagoides pteronyssinus (Hausstaubmilbe II)

Die Reaktion auf die Testlösungen wurde wie üblich mit der gegen physiologische Kochsalzlösung und Histaminlösung verglichen, die Stärkeangaben erfolgten durch vergleichende Abschätzung.

1.2 Auswahl der Patienten

Als Allergiker gegen Hausstaub und Hausstaubmilben (I und II) wurden Patienten erfaßt und anschließend hyposensibilisiert, die an Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma bronchiale erkrankt waren, bei denen aufgrund der Anamnese eine Überempfindlichkeit gegen Hausstaub bzw. Hausstaubmilbe wahrscheinlich war und die im Hauttest auf die entsprechenden Extrakte positiv reagierten. Dabei wurden auch Personen behandelt, die älter als 45 Jahre und länger als 8 Jahre erkrankt waren.

1.3 Staubsanierung

Generell wurde als erste Maßnahme den Patienten eine Staubsanierung empfohlen, als Anleitung wurden ihnen folgende Ratschläge ausgehändigt:

1. Federbettzeug durch synthetisches Bettzeug (Kunstfasermaterial, Schaumstoff) ersetzen.
2. Rosshaar-Matratze ersetzen durch Schaumstoff-Matratze; Federkern-Matratze in Plastikmaterial luftdicht einhüllen.

3. Die Bettücher jede Woche waschen.
4. Staubfänger aus dem Schlafzimmer entfernen (Bettvorlangen, Polstermöbel, Wandbehänge, schwere Vorhänge usw.).
5. Bettzeug und Matratzen viel an die Sonne legen und auslüften lassen.
6. Woll- und Fellteppiche durch synthetische Teppiche ersetzen.
7. Gardinen aus pflegeleichtem Material; mit dem Staubsauger reinigen und häufig waschen.
8. Staub immer feucht aufwischen. Teppichböden feucht shamponieren. Möglichst oft staubsaugen! Bei Neueinrichtung keine Teppichböden anschaffen.
9. Schlafzimmer von Haustieren freihalten! Möglichst keine Haustiere halten.

1.4 Hypo-(De-)sensibilisierung

Die Hyposensibilisierung erfolgte mit Semidepot-Präparaten der Firma Allergopharma, die in wöchentlichen Intervallen und steigenden Konzentrationen subkutan injiziert wurden. Bei Kindern wurden wässrige Extrakte oral verabreicht.

2. Auswertung

An alle 600 Patienten, die in den Jahren 1977 - 1980 in der Hautklinik der Universität Tübingen wegen einer

Überempfindlichkeit gegen Hausstaub und Hausstaubmilbe I und II hypo-(de-)sensibilisiert worden sind, wurde der nachfolgende Fragebogen verschickt:

1. Wer hat Ihnen die Spritzen verabreicht? Hautarzt
   Hausarzt
   Klinik
2. Wie lange wurden Sie gespritzt? ...: Monate
   ... Jahre
3. Brachte Ihnen die Behandlung Erleichterung?
   keine Beschwerden mehr
   Besserung
   keine Änderung
   Verschlimmerung
4. Brauchen Sie zur Zeit noch andere Medikamente um Ihre Beschwerden zu lindern? Ja
   Nein
5. Wenn ja, mehr oder weniger als vor der Spritzenbehandlung? mehr
   weniger
6. Haben Sie Maßnahmen getroffen, damit Ihre Wohnung möglichst staubarm bleibt? Ja
   Nein
7. Ist die Behandlung abgeschlossen oder dauert sie noch an? abgeschlossen
   dauert noch an

3. Ergebnisse

Von den 436 Antworten konnten 286 ausgewertet werden; die übrigen Fragebogen waren entweder unvollständig oder mehrdeutig (ankreuzen mehrerer Kästchen) ausgefüllt worden.
100 Patienten antworteten nicht; 54 Briefe waren nicht zustellbar, da die Empfänger zwischenzeitlich verzogen waren.
Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung einer Mehrfeldertafel nach dem Chi-Quadrat-Test unter folgenden Gesichtspunkten:

1.) Bestehen bei den Altersgruppen 0 - 20 Jahre, 21 - 30 Jahre, 31 - 45 Jahre und älter als 45 Jahre Unterschiede im Hypo-(De-)sensibilisierungserfolg?
2.) Hat die Dauer der Hypo-(De-)sensibilisierung Auswirkung auf den Erfolg?
3.) Bestehen Unterschiede im Hypo-(De-)sensibilisierungserfolg zwischen Einzelextrakten (Hausstaub, Hausstaubmilbe I und Hausstaubmilbe II) und Gemischen?
4.) Welchen Beitrag leistet eine zusätzliche Staubsanierung zum Hypo-(De-)Sensibilisierungserfolg?

Für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen danke ich Herrn Dr. Schenzle, Institut für Biomathematik der Universität Tübingen.

5.) Werden nach der Hypo-(De-)sensibilisierungsbehandlung mehr oder weniger Medikamente eingenommen als zuvor?

Die Ergebnisse der Hauttests gegen Hausstaub, Hausstaubmilbe I und II bei dem Personenkreis, dessen Fragebögen ausgewertet werden konnte, sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Gesamtkollektiv	286 Personen
Allergie gegen:	
Hausstaub	59 Personen
Hausstaubmilbe I	24 Personen
Hausstaubmilbe II	1 Person
Hausstaub + Milbe I	73 Personen
Hausstaub + Milbe II	10 Personen
Hausstaubmilbe I und II	12 Personen
Hausstaub + Milbe I und Milbe II	107 Personen

Tabelle 5: Ergebnisse der Hauttestung im Gesamtkollektiv gegen Hausstaub, Hausstaubmilbe I und II.

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich ist, führte die Hypo-(De-)Sensibilisierung beim Gesamtkollektiv zu einer Besserung bzw. Beschwerdefreiheit in 74% der Fälle.

Die Aufgliederung nach Geschlechtern und Altersgruppen ergab gegenüber dem Gesamtkollektiv keine statistische Signifikanz.

		frei/ besser	gleich/ schlechter	gebessert %
Gesamtkollektiv	286	212	74	74
Männer	154	109	45	71
Frauen	132	103	29	78
bis 20 Jahre	73	62	11	85
bis 30 Jahre	78	57	21	73
bis 45 Jahre	101	72	29	71
über 45 Jahre	34	21	13	62

Tabelle 6: Hypo-(De-)sensibilisierungserfolg im Gesamtkollektiv und bei Aufgliederung in verschiedene Altersklassen. $X^2 = 7{,}62$ $p > 0{,}05$.

Der Hypo-(De-)sensibilisierungserfolg in Abhängigkeit von der Therapiedauer wurde in Tabelle 7 aufgeschlüsselt.

Behandlungs-zeitraum	Anzahl der Fälle	frei/ besser	gleich/ schlechter	Besserung %
0 - 1 Jahr	82	45	37	55
1 - 2 Jahre	99	79	20	80
2 - 3 Jahre	80	69	11	86
über 3 Jahre	25	19	6	76

Tabelle 7: Hypo-(De-)sensibilisierungserfolg in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer.

$X^2 = 23{,}68$ $p < 0.001$.

Dabei zeigte sich , daß die Beandlungsdauer von2 Jahren einen statistisch signifikanten Anstieg der gebesserten oder geheilten Fälle während des 2. Jahres von 55% nach dem ersten Jahr auf 86% ergab. Eine länger dauernde Behandlung brachte keinen besseren Erfolg.

Die Hypo-(De-)sensiblisierung wurde im allgemeinen mit den Extrakten bzw. Extraktkombinationen durchgeführt, gegen die im Hauttest eine Überempfindlichkeitsreaktion festgestellt worden war. In Tabelle 8 sind die Behandlungserfolge mit den drei Einzelextrakten und den möglichen Zweierkombinationen aufgeführt.

Gesamtkollektiv 286 Personen		frei/ besser	gleich/ schlechter	Besserung %
Lösung Hausstaub	87	69	18	79
Lösung Milbe I	94	68	26	71
Lösung Milbe II	9	7	2	78
Lösung Hausstaub + Milbe I	8	6	2	75
Lösung Hausstaub + Milbe II	53	43	10	81
Lösung Milbe I + Milbe II	35	19	16	54

Tabelle 8: Hypo-(De-)sensibilisierungserfolge mit 3 Einzelextrakten und den möglichen Zweierkombinationen. Die Auswahl der zur Therapie benützten Extrakte bzw. Kombinationen erfolgte nach dem Ergebnis der Hauttestung. In allen Fällen war die Erfolgsquote gleich hoch, statistisch signifikante Unterschiede wurden nicht festgestellt.

$X^2 = 9{,}98 \qquad p > 0{,}05.$

Als erste und wichtigste Maßnahme wurde den Allergikern die Staubsanierung empfohlen. Wie sich bei der Auswertung jedoch herausstellte, haben nur etwa 40% der Patienten dies befolgt. Das Gesamtkollektiv wurde danach aufgegliedert in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne Staubsanierung. Die Therapieergebnisse der Hypo-(De-)sensibilisierung in beiden Gruppen sind in Tabelle 9 aufgeführt; dabei konnte statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen ihnen festgestellt werden. Die zusätzliche Staubsanierung konnte also das Ergebnis der Hypo-(De-)sensibilisierung nicht verbessern.

			frei/ besser	gleich/ schlechter	Besserung %
Staubsanierung	Ja	134	98	35	73
Staubsanierung	Nein	152	114	39	75

Tabelle 9: Einfluß der zusätzlichen Staubsanierung auf den Erfolg der Hypo-(De-)sensibilisierungsbehandlung.
$X^2 = 0,03$ $p > 0,05$

Zur Kontrolle des Therapieerfolges wurde in den Fragebogen nach der Reduktion des Medikamentenverbrauches nach Hypo-(De-)sensibilisierung gefragt. Danach nahmen nach Abschluß der Behandlung noch 121 Patienten Medikamente wegen ihrer Überempfindlichkeit ein; davon jedoch konnten 90 Patienten = 74% den Medikamentenverbrauch reduzieren. Dies aber ist der Prozentsatz des Gesamtkollektivs, der eine Besserung nach der Hypo-(De-)sensibilisierung angibt.

III. Diskussion

Die vorliegende Arbeit erfaßt die Hyposensibilisierungsergebnisse bei einem Teil der Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Hausstaub und Hausstaubmilben, die in den Jahren 1977 - 1980 an der Hautpoliklinik der Universität Tübingen diagnostiziert und behandelt worden sind. Sie enthält methodisch bedingte Fehlermöglichkeiten, welche im folgenden besprochen werden sollen.

1.) Es handelt sich um eine retrospektive, offene Studie ohne Kontrollgruppen. Nach der gegenwärtig gültigen Meinung sind jedoch mindestens Doppelblindstudien mit strenger Zufallsverteilung erforderlich, um fundierte Aussagen über den Erfolg einer Behandlungsmethode machen zu können.

2.) An alle 600 hyposensibilisierten Patienten wurden Fragebogen verschickt. Der Fragebogen war bewußt auf wenige, einfach formulierte Fragen beschränkt worden und im wesentlichen durch Ankreuzen auszufüllen; mit Porto und Rückadresse versehene Umschläge waren beigelegt. Hierdurch sollte die Mitarbeit der Patienten soweit wie möglich erleichtert werden. Trotzdem haben 100 Personen = 18% des Gesamtkollektivs nicht geantwortet. Diese nicht kooperativen Patienten können die ermittelte Erfolgsrate entscheidend

beeinflussen, wenn bei ihnen das Ergebnis der Hyposensibilisierung überwiegend negativ oder positiv war und sie somit, zum Beispiel aus Enttäuschung hierüber oder aus mangelndem Interesse, ihre Mitarbeit verweigert haben.

3.) Nach den im Schriftum veröffentlichten Arbeiten ist eine Hyposensibilisierungsbehandlung dann erfolglos, wenn die Erstmanifestation der Erkrankung länger als 8 Jahre zurückliegt. Nun war aber die Niederschrift der Anamnese in einem Teil der Behandlungsprotokolle unzureichend bzw. fehlte ganz; in diesen Fällen konnte die Dauer der Erkrankung nicht festgestellt werden. Es wurden daher sicherlich eine nicht näher zu bestimmende Zahl von Patienten hyposensibilisiert, bei denen der Beginn der Erkrankung länger als 8 Jahre zurücklag, was den Behandlungserfolg infrage gestellt haben könnte.

Bei 74% der 286 Patienten der Hautpoliklinik Tübingen, deren Fragebogen ausgewertet werden konnte, wurde durch die Hyposensibilisierungsbehandlung Beschwerdefreiheit bzw. Besserung erreicht. Dies entspricht den Ergebnissen, die in Doppelblindstudien im Durchschnitt erreicht wurden und in Tabelle 10 (nach SCHULTZE-WERNINGHAUS, 1980, modifiziert) aufgeführt sind. Dazu muß erwähnt werden, daß in 2 Doppelblindstudien (FORGACS und SWEN), Hausstaub; GADDIE et al, Hausstaubmilben) zwischen den Antigen- und Placebobehandelten Patienten kein

signifikanter Unterschied gefunden werden konnte.

Autor	Injektion	Anzahl der Patienten	Behandlungserfolg (% des Kollektivs)
MC ALLEN	Hausstaub	20	45
	Placebo	20	10
AAS	Hausstaub (Präparat. 1)	30	86
	Hausstaub (Präparat. 2)	21	86
	Placebo	28	57
SMITH	Hausstaub-milben	11	91
	Placebo	11	27
D'SOUZA et al.	Hausstaub-milben	40	63
	Placebo	43	33
WARNER et al.	Hausstaub-milben	27	85
	Placebo	24	50
AMARAL-MARQUES und AVILA	Hausstaub-milben	16	81
	Placebo	12	42
Durchschnittswert	Antigen		76
	Placebo		37

Tabelle 10: Doppelblindstudien von Hypo-(De-) sensibilisierungsbehandlungen der Überempfindlichkeit gegen Hausstaub bzw. Hausstaubmilben (nach SCHULTZE-WERNINGHAUS, 1980, modifiziert).

Hyposensibilisierungserfolge in der gleichen Größenordnung wie in der Tabelle angegeben, wurden auch in anderen, nicht kontrollierten Studien erreicht (STAMMBERGER, 1980; DEBELIC). Der Vergleich zeigt, daß die diskutierten Fehlermöglichkeiten bei den in Tübingen erfaßten Patienten entweder keine Rolle spielten oder sich möglicherweise zufällig offenbar gegenseitig aufgehoben haben.

Die Aufschlüsselung des Tübinger Gesamtkollektives nach Geschlechtern ergab bei den Behandlungsergebnissen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen; eine Altersabhängigkeit bis 45 Jahre konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit denen anderer Autoren (zum Beispiel STAMMBERGER, 1980). Die Erfolgsquoten sind bei Patienten über 45 Jahre auch in unserem Kollektiv, allerdings statistisch nicht signifikant, geringer. Von E. FUCHS wurden bei diesem Patientenkreis die Hyposensibilisierungserfolge zumindest als zweifelhaft bezeichnet.

Für einen optimalen primären Behandlungserfolg erscheint nach den dargestellten Ergebnissen eine Hypo-(De-)sensibilisierungsdauer von maximal 2 Jahren ausreichend zu sein. Während bei Behandlungen bis zu 1 Jahr erst in 55% der Fälle eine Heilung bzw. Besserung erreicht wurde, stieg dieser Prozentsatz während des zweiten Behandlungsjahres auf 86% an und blieb dann auch bei längerer Therapie unverändert. Über die Dauerhaftigkeit des Behandlungserfolges kann jedoch noch keine Aussage gemacht werden. Es ist durchaus möglich, daß die Rezidivrate nach zweijähriger Behandlung wesentlich höher ist als nach mehrjähriger; diese Frage müßte durch spätere Untersuchungen geklärt werden.
Allen hyposensibilisierten Patienten war als erste und wichtigste Maßnahme die Staubsanierung erklärt und dringend empfohlen worden; auf einem mitgegebenen Merkblatt waren die wesentlichen Punkte zusammengefaßt. Dennoch wurden nur von 40% des untersuchten Gesamtkollektives diese Maßnahmen ganz oder auch nur teilweise befolgt. Dies zeigt, wie schlecht die Mitarbeit der Patienten selbst bei Erkrankungen ist, die erhebliche subjektive Beschwerden hervorrufen.
Unerwartet war das Ergebnis der statistischen Auswertung bei den beiden Gruppen, welche mit bzw. ohne Hausstaubsanierung hyposensibilisiert worden waren:
ein signifkanter Unterschied wurde nicht gefunden!
Die Staubsanierung brachte zumindest bei den Patienten

der Tübinger Hautklinik, welche hyposensibilisiert wurden, keinerlei zusätzlichen Effekt. Jetzt wäre natürlich zu prüfen, wie hoch bei ausschließlicher Staubsanierung die Erfolgsquote im Vergleich zur Hypo-(De-)sensibilisierung ist; kontrollierte Studien hierüber liegen bisher nicht vor.

Nach STAMMBERGER ist die Wohnungssanierung nur erfolgversprechend bei Kindern sowie bei jüngeren Patienten mit isolierter Überempfindlichkeit gegen den "Eigenhausstaub". Um die richtigen Kriterien für eine Staubsanierung zu erhalten, muß somit neben der Testung gegen ein "allgemeines", käufliches Hausstaubpräparat eine weitere gegen den speziellen "Eigenhausstaub" durchgeführt werden. In den Fällen, in denen theoretisch durch Wohnungssanierung Besserung bzw. Verschwinden der Beschwerden zu erreichen wäre, kommt jedoch das entscheidende Problem der Patientenmitarbeit hinzu. Wie aus vielen Studien der letzten Jahre hervorgeht, ist diese zum Beispiel bei der Medikamenteneinnahme oft in nur wenigen Fällen gewährleistet. Auch bei der Analyse der Behandlungsergebnisse der Tübinger Patienten wurde nur bei 40% die Mitarbeit bei der dringend empfohlenen Hausstaubsanierung gefunden. Daher dürfte eine regelmäßige Injektionsbehandlung, während der der Patient in ständiger ärztlicher Kontrolle ist und sich richtig behandelt fühlt, in den meisten Fällen indiziert sein.

Bei der Durchsicht der vielfältigen Literatur zur Problematik der Überempfindlichkeit gegen Hausstaub und Hausstaubmilben fällt auf, daß die meisten Autoren nicht zwischen unspezifischer "Atopie", wie sie von BERRENS definiert wurde, und spezifischer "Allergie" unterscheiden. Die Atopene, welche die unspezifische Aktivierung des Komplementsystems mit einer Typ-I-Reaktion als Folge auslösen, sind nach dem bisherigen Wissensstand Kunstprodukte. Sie entstehen sozusagen in vitro aus biologischen Substanzen (Glykoproteinen) bei günstigen Umweltbedingungen; ihr Vorkommen als Bestandteile biosynthetisierter organischer Stoffe in Lebewesen hat bisher niemand zeigen können.
Neben den Atopenen finden sich im Hausstaub und in Milbenextrakten eine Vielzahl von Antigenen, welche selbstverständlich bei bestimmten Patienten eine spezifische Allergie auszulösen vermögen. Da phänomenologisch die Unterscheidung zwischen den durch Atopene einerseits und Antigene andererseits ausgelösten Reaktionen sehr schwierig ist, wurden sie bisher bei der klinischen Austestung nur zusammen erfaßt. Eine getrennte Erfassung der Überempfindlichkeit gegen Atopene und Antigene erscheint jedoch nicht nur theoretisch möglich, sie könnte praktisch folgendermaßen durchführt werden:

1.) Die Atopierate gegen Hausstaub und Hausstaubmilbenextrakte wird durch Haut- oder Provokationstests mittels

eines synthetischen, standardisierten Atopens ermittelt, dessen Grundmolekül (Trägermolekül) eine möglichst geringe Immunität besitzt. Solche synthetischen Atopene, welche in biologischen Tests dieselben Reaktionen hervorrufen wie natürliche, aus Hausstaub isolierte Atopene, sind bereits hergestellt worden (BERRENS, 1974, BLEUMINK). Leider wurden sie bisher von allergologisch ausgerichteten Firmen nicht hergestellt und sind somit im Handel nicht erhältlich. Dies kann bei entsprechendem Interesse jedoch geändert werden.

2.) Die Allergierate gegen Hausstaub und Hausstaubmilbenextrakte wird bestimmt, nachdem diese mit UV-Licht bestrahlt worden sind. Durch diese spezielle Behandlung werden die Auslöser der Atopiereaktion, nämlich die an die Epsilon-Aminogruppen von Lysinresten angehängten Zuckerreste, selektiv entfernt; die Antigenstrukturen werden hierbei nicht verändert. Ein RAST (= Radio-Allergo-Sorbens-Test) zur Bestimmung der Allergierate gegen Hausstaub ist nicht korrekt, da hierdurch nur immunologische, durch IgE ausgelöste Überreaktionen erfaßt werden. Die Atopierate wird hierdurch primär nicht ermittelt. Erst wenn durch die Produktion von immunstimulierenden Faktoren (C_{3b}) das Immunsystem zur erhöhten Produktion von IgE angehalten wird, können in Atopikern auch erhöhte IgE-Spiegel gegen die antigenen Komponenten der Atopene gefunden werden. Diese Tatsache erklärt den Befund, daß bei

der Testung gegen Hausstauballergene die Korrelation von Haut-Provokationstests und RAST so schlecht ist (KERSTEN, 1978). Für die Klinik ist die Frage wichtig, weshalb bei Atopikern der Kontakt mit Hausstaubatopenen zu einer überschießenden Reaktion führt, während bei der Mehrzahl der Menschen scheinbar keine Wirkung eintritt. Quantitative Untersuchungen haben gezeigt, daß bei "normalen" Personen das Komplementsystem ebenso wie bei Atopikern durch Atopene aktiviert werden kann, jedoch werden wesentlich höhere Konzentrationen benötigt. Es handelt sich bei der Atopiereaktion also nicht um eine "Alles-oder-Nichts" Reaktion, sondern es besteht eine strenge Dosis-Wirkungsbeziehung. Beim Atopiker findet sich eine genetisch verankerte Überempfindlichkeit an einer Stelle des Regelsystems, die bisher jedoch noch nicht gefunden wurde (BERRENS, 1974). So könnte zum Beispiel die Bindung des Atopens an den postulierten Atopenrezeptor wesentlich fester erfolgen; eine andere Möglichkeit könnte die leichtere Aktivierbarkeit einer oder mehrerer Komponenten des Komplementsystems sein. Aus theoretischen Überlegungen heraus müssen genetisch bedingte Abweichungen an mehreren Stellen des "Reaktionsapparates" möglich sein, denn sonst wären die tatsächlich gefundenen Kombinationen von Überempfindlichkeiten gegen Atopene und Allergene nicht denkbar.

Die aus der Literatur bekannten Ergebnisse von Hypo-(De-) Sensibilisierungsbehandlungen waren unabhängig davon,

ob die Patienten gegen Atopene, Antigene oder Gemische von beiden überempfindlich waren und mit Einzelextrakten oder Gemischen behandelt wurden. Hieraus könnte man folgern, daß die Atopie ("unspezifische" Aktivierung des Komplementsystems) und die Allergie ("spezifische" Aktivierung des Komplementsystems unter Mitbeteiligung von spezifischen Antikörpern) in gleichem Maße der Hyposensibilisierungsbehandlung zugänglich sind. Damit wäre auch ein weiterer Schluß naheliegend, daß die Hyposensibilisierungsbehandlung primär keinen Einfluß auf das Immunsystem haben dürfte; letzteres wird aber immer wieder in diesem Zusammenhang diskutiert.

Interessant wäre jedenfalls, eine Hyposensibilisierung gegen Hausstaubübermpfindlichkeit mit einem synthetischen Atopen zu versuchen. Möglicherweise wird hierdurch auch die Allergie gegen Hausstaubmilben aufgehoben oder zumindest gebessert. Über eine entsprechende Beobachtung berichtet STAMMBERGER, (1980): Erstaunlicherweise wurde bei einem Teil seiner Patienten mit kombinierten Allergien gegen Pollen und Hausstaubmilben die Überempfindlichkeit gegen Pollen herabgesetzt oder ausgelöscht, wenn sie mit Extrakten von Dermatophagoides pteronyssinus hyposensibilisiert worden waren.

VI. Zusammenfassung

In den Jahren 1977 - 1980 wurden an der Haut-Poliklinik der Universität Tübingen 600 Patienten mit Überempfindlichkeitserscheinungen gegen Hausstaub und Hausstaubmilben (Dermatophagoides pteronyssinus und farinae) hypo-(de-)sensibilisiert. Davon konnten in 286 Fällen die Therapieergebnisse erfaßt und statistisch ausgewertet werden. Folgende Schlüsse lassen sich ziehen:

1. Bei 74% der Patienten gelang eine Heilung bzw. Besserung der Beschwerden.
2. Der Therapieerfolg ist bis 45 Jahre alters- und geschlechtsunabhängig.
3. Der Therapieerfolg ist von der Art der Sensibilisierung (gegen Hausstaub, Hausstaubmilben oder Kombinationen zwischen diesen) unabhängig.
4. Die zusätzlich zur Hypo-(De-)sensibilisierung durchgeführte Staubsanierung brachte keine Verbesserung der Erfolgsrate.
5. Die Erfolgsrate beträgt nach einjähriger Behandlung 55%, nach zweijähriger Behandlung 86%; danach tritt keine weitere Steigerung ein. Die optimale Behandlungsdauer scheint somit bei 2 Jahren zu liegen.

Die Problematik der Austestung und Hypo-(De-)sensibilisierungsbehandlung von Atopie (Überempfindlichkeit gegen

Hausstaub) und Allergie (Überempfindlichkeit gegen Hausstaubmilben) wird diskutiert.

V. Literatur

1. AAS, K.:
Hyposensibilization in house dust allergy asthma. Acta Paediat. Scand. 50, 264 - 268 (1971).

2. AMARAL MARQUES R., R. AVILA:
Results of a clinical trial with a Dermatophagoides pteronyssinus tyrosine adsorbed vaccine. Allergol. Immunpathol. 4, 231 - 235 (1978).

3. BARTMANN, K., M. FOOKE:
Prakt. Bedeutung der allergologischen Labordiagnostik, Z. Allg. Med. 56, 701 - 710 (1980).

4. BERNECKER, C.:
Mites and house dust allergy. Lancet 2, 1145 (1968).

5. BERRENS, L.:
The allergens in house dust. Progr. Allergy 14, 259 (1970).

6. BERRENS, L.:
The chemistry of atopic allergens. Monogr. Allergy 7, Basel: Karger 1971.

7. BERRENS, L., P.M.J. LIEMPT:
Synthetic protein-sugar conjugation as models for the complement-inactivating property of atopic allergen. Clin. exp. Immunol. 17703 (1974).

8. BERRENS, L.:
Hausstauballergie als Modell der unspezifischen Überempfindlichkeit. Naturwissenschaften 62, 29 - 33 (1975).

9. BERRENS, L., C.L.H. GUIKERS, J. VAN RIJSWIJK-VERBEEK:
Characteristics of complement consumption by atopic allergens. Immunochemistry 13, 367 (1976).

10. BERRENS, L., W. KERSTEN:
Das Atopiesyndrom. Med.Klin. 74, 125 - 131 (1979).

11. BLEUMINK, A., L. BERRENS:
Synthetic approaches to the biological activity of ß-lactoglobulin in human allergy to cow's milk. Nature (Lond) 212, 541 (1966).

12. BRONSWIJK, J.E.M.H. VAN, R.N. SINHA:
Pyroglyphid mites (Acari) and house dust allergy. J. Allergy 47, 31 - 52 (1971).

13. BRONSWIJK, J.E.M.H. VAN:
Hausstaubökosystem und Hausstaub-Allergen. Acta Allergologica 27, 219 - 228 (1972).

14. BRONSWIJK, J.E.M.H. VAN:
Dermatophagoides pteronyssinus (Tronessar, 1897) in Matress and Floor Dust in a Temperate Climate (Acari Pyroglyphidae). J. Med. Entomol. 10, 63 - 70 (1973).

15. BRONSWIJK, J.E.M.H. VAN:
Hausstaubmilben, Vorkommen und Bedeutung. Allergologie 1, 55 - 60 (1978).

16. COCA, A.F., R.A. COOKE:
On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. J. Immunol. 8, 163 (1923).

17. COOMBS, R.R.A., P.G.H. GELL:
"The classification of the allergic reactions underlying disease" in: GELL, P.G.H., R.R.A. COOMBS: Clinical aspects of immunology, 3. Aufl. 1975, Blackwell, Oxford, S. 317.

18. DEBELIC', M.:
Behandlungserfolge mit Halb-Depotextrakten - eine Übersicht. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 4, 31 - 38 (1978).

19. DEKKER, H.:
Asthma und Milben. Münch.med.Wschr. 75, 515 (1928).

20. D'SOUZA, M.F., J. PEPYS, I.D. WELLS, E. TAI, F. PALMER, H.G. OVERELL, I.T. MC GRATH, M. MEGSON:
Hyposensitization with Dermatophagoides of clinical an immunological effects. Allergy 3, 177 - 193 (1973).

21. DUNBAR, W.P.:
Zur Ursache und spezifische Heilung des Heufiebers. Oldenburg, München 1903.

22. FLOYER, Sir JOHN:
Anonymous: Mites and asthma. Lacet I, 1925 (1968).

23. FORGACS, P., A.V. SWAN (Brit.TBc.Ass.):
Treatment of house dust allergy. Brit.med.J. 3, 774 - 777 (1968).

24. FOUCARD, T., S.G.O. JOHANSSON:
Immunological studies in vitro and in vivo of children with pollinosis given immunotherapy with an aqueous and a glutaraldehydetreated

tyrosine-adsorbed grass pollen extract. Clin.Allergy 6, 429 - 439 (1976).

25. FUCHS, A.M., M.B. STRAUSS:
The clinical evaluation and the preparation and standardization of suspensions of a new water-insoluble whole ragweed pollen complex. J. Allergy 30, 66 - 82 (1959).

26. FUCHS, E.:
Spezifische Provokationsproben am Manifestationsorgan. In: WERNER, M., V. RUPPERT: Praktische Allergiediagnostik. 2. Aufl., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 96 - 114 (1974).

27. GADDIE, J., C. SKINNER, K.N.V. PALMER:
Hyposensitisation with house dust mite vaccine in bronchial asthma. Brit.med.J. 2, 561 - 562 (1976).

28. GRONEMEYER, W.:
Methoden, Durchführung und Nebenreaktionen bei der De-(Hypo-)sensibilisierungsbehandlung. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 4, 19 - 26 (1978).

29. ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA, M.M. HORNBROOK:
Physico-chemical properties of reagine antibody. IV: Presence of unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. J. Immunol. 97, (1966).

30. JOHANSSON, S.G.O.:
Raised levels of a new immunoglobulin class in asthma. Lancet II, 951 (1967).

31. JOHNSTONE, D.E., A. DUTTON:
The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children-a 14-year study. Pediatrics 42,

793 - 802 (1968).

32. KAY, A.B., G.D. BACON, B. MERCER, H. SIMPSON, J.W. CROFTON:
Complement components and IgE in bronchial asthma. Lancet 2, 916 (1974).

33. KERSTEN, W.:
Die Korrelation von Hauttest-Provokationstest-RAST (Radio-Allergen-Sorbens-Test) beim Hausstauballergen. Allergologie 1, 81 - 86 (1978).

34. KERSTEN, W.:
Korrelation von Hauttest-Provokationstest-RAST bei Asthmatikern mit Überempfindlichkeit gegen Hausstaubmilbe (Dermatophagoides pteronyssinus). Allergologie 2, 34 - 37 (1979).

35. KJELLMANN, N.-J.M., S.G.O. JOHANSSON, A. ROTH:
Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clin.Allergy 6, 51 (1976).

36. KOECKKOECK, H.H.M., J.E.M.H. VAN BRONSWIJK:
Temperature requirements of a house-dust mite Dermatophygoides pteronyssinus compared with climate in different habitats of houses. Ent.Exp. & Appl. 15, 438 - 442 (1972).

37. LICHTENSTEIN, L.M., P.S. NORMAN, W.C. WINKENWERDER:
Antibody response following immunotherapy in ragweed hay fever: Allpyral vs. whole ragweed extract. J. Allergy 41, 49 - 57 (1968).

38. LOOS, M.:
The classical complement pathway, in:

Progr. Allergy 14, 259 (1970).

39. LUSTGRAAF, B. VAN DE, G. RIJCKAERT, H.F. LINSKENS:
Ökologie der Hausstauballergene. Allergologie 1, 61 - 73 (1979).

40. MC ALLEN, M.K.:
Bronchial sensitivity in asthma. Thorax 16, 30 - 35 (1960).

41. MICHEL, H.:
Voraussetzungen, Indikationen und Kontraindikationen für Allergenhauttestungen. In: Prakt. Allergendiagnostik, 2. Aufl., Hrsg.: WERNER, M., V. RUPPERT. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 82 - 90 (1974).

42. MUMCOUGLU, Y.:
Hausstaub und Milbenallergie. Naturwissenschaftl. Rundschau 32, 54 (1979).

43. NOON, L.:
Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet I, 1572 - 1573 (1911).

44. NORMAN, P.S., L.M. LICHTENSTEIN:
Comparisons of alum-precipitated and unprecipitated aqueous ragweed pollen extracts in the treatment of hay fever. J. Allergy clin. Immunol. 61, 384 - 389 (1978).

45. RING, J.:
Angewandte Allergologie: Desensibilisierung. Münch.med.Wschr. 124, 85 (1982).

46. SCHULTZE-WERNINGHAUS, G., J. MAIER-SYDOW:
Kausale Therapie des Asthma bronchiale. Karenz und Hyposensibilisierung. Therapiewoche 30, 6678 - 6690 (1980).

47. SCHULTZE-WERNINGHAUS, G., Ch. DÖRRER:
Häufigkeit und klinische Bedeutung von Sensibilisierung gegen Hausstaub und Hausstaubmilbe bei Asthma bronchiale. Allergologie 1, 74 - 80 (1978).

48. STAMMBERGER, H.:
Die Behandlung der Hausstaubmilbenallergie. Laryngologie, Rhinologie, Otologie 59, 820 (1980).

49. STORM VAN LEEUWEN, W., Z. BIEN, H. VAREKAMP:
Neuere Erfahrungen über Diagnose und Therapie von Überempfindlichkeitskrankheiten (allerg. Krankheiten). Z. Immunitätsforschg. 37, 77 (1923).

50. TORISU, M., H. SONOZAKI, K. ITO, S. SHIRAISHI:
The effect of C3-inactivator an Cuchlorophyllin on the Prausnitz-Küstner reaction. J. Immunol. 101, 1095 (1968).

51. VOORHORST, R., F.Th.M. SPIEKSMA, H. VAREKAMP, M.J. LEUPEN, A.W. LIJKLEMA:
The housedust mites (Dermatophagoides pteronyssinus) and the allergens it produces. Identity with the house dust allergen. J. Allergy 39, 325 (1967).

52. VOORHORST, R., F.Th.M. SPIEKSMA:
Fünfzehn Jahre Hausstaubmilben-Forschung in Leiden. Allergologie 1, 93 - 101 (1978).

53. WARNER, J.O., J.F. PRICE, J.F. SOOTHILL, E.N. HEY:
Controlled trial of hyposensitisation to Dermatophagoides pteronyssinus in children with asthma. Lancet II, 912 - 915 (1978).

54. WHARTON, G.W.:

House dust mites. J.med.Entomol. 12, 577 (1976).

55. WÜTHRICH, B.:

Zur Bedeutung der Milbe Dermatophagoides pteronyssinus für die Hausstauballergie. Schweiz.med.Wschr. 100, 921 (1970).

LEBENSLAUF

Am 20.06.1941 wurde ich, Barbara Frank, geborene Busch, als Tochter des Paul Busch, kaufmännischer Angestellter, und der Berta Busch, geborene Kopp, Hausfrau, in Schorndorf geboren.

1947 - 1951	Besuch der Volksschule in Schorndorf
1951 - 1957	Burg-Gymnasium in Schorndorf, Abschluss Mittlere Reife
1957 - 1959	Ausbildung als Chemotechnikerin an der Privaten Chemieschule Dr. Binder, Stuttgart
1959 - 1965	Tätigkeit als chem.-techn. Assistentin am Kernforschungszentrum Karlsruhe, Physiol.-Chemisches Institut Tübingen, Physiol.-Chemisches Institut Köln, Physiologisches Institut Tübingen
1965	Heirat mit Dr.rer.nat.Dr.med.Werner Frank 2 Kinder
1970 - 1974	Abendgymnasium Reutlingen Abschluss Allgemeine Hochschulreife
1974 - 1975	Studium der Physik in Tübingen
1975 - 1982	Studium der Humanmedizin in Tübingen und Doktorarbeit in der Universitäts-Hautklinik unter Anleitung von Professor Dr.G. Lischka
1982 - 1983	Praktisches Jahr am Kreiskrankenhaus Schwäbisch Gmünd in Mutlangen
19.04.1983	Staatsexamen